



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **0550**

BUENOS AIRES, 25 ENE 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003905-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NOVO HUMORAP 10 - 20 / ESCITALOPRAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg - 20 mg, aprobada por Certificado Nº 54.107.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 183 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

MS



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN Nº 0550

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los
Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la
Especialidad Medicinal denominada NOVO HUMORAP 10 - 20 /
ESCITALOPRAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 10 mg - 20 mg, aprobada por Certificado Nº 54.107 y
Disposición Nº 5939/07, propiedad de la firma LABORATORIOS BAGO
S.A., cuyos textos constan de fojas 107 a 151.

§
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT Nº 5939/07 los prospectos autorizados por las fojas 107 a 121, de
las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la
presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de
modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente
disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.107 en los
términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

0

M3



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **0550**

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-003905-12-2

DISPOSICIÓN Nº

js

0550

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

13

9



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0550**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.107 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BAGO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NOVO HUMORAP 10 - 20 / ESCITALOPRAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg - 20 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5939/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-026414-06-3.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|-----------------------------------|---|
| Prospectos. | Anexo de Disposición N° 7796/07.- | Prospectos de fs. 107 a 151, corresponde desglosar de fs. 107 a 121.- |

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM

5.

N3



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

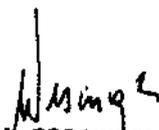
a la firma LABORATORIOS BAGO S.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 54.107 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....,del mes de....**25.ENE.2013**...

Expediente N° 1-0047-0000-003905-12-2

DISPOSICIÓN N°

0550

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

M3

9

Novo Humorap 10 – 20**Escitalopram 10 mg – 20 mg**

Comprimidos Recubiertos.

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA**Novo Humorap 10**

Cada Comprimido Recubierto contiene: Escitalopram (Como Escitalopram Oxalato) 10,00 mg; *Excipientes:* Almidón de Maíz; Copovidona; Celulosa Microcristalina; Carboximetilcelulosa Reticulada; Estearato de Magnesio; Lactosa c.s.p.; Opadry II YS-30-18056 WHITE; Opadry II YS-19-19054 CLEAR.

Novo Humorap 20

Cada Comprimido Recubierto contiene: Escitalopram (Como Escitalopram Oxalato) 20,00 mg; *Excipientes:* Almidón de Maíz; Copovidona; Celulosa Microcristalina; Carboximetilcelulosa Reticulada; Estearato de Magnesio; Lactosa c.s.p.; Opadry II YS-30-18056 WHITE; Opadry II YS-19-19054 CLEAR.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo (Clasificación ATC: N06 AB).

INDICACIONES**Novo Humorap** está indicado para el tratamiento de:

- Trastorno depresivo mayor (según DSM-IV), tanto inicial como de mantenimiento para evitar la recaída.
- Trastorno de angustia (trastornos de pánico) con o sin agorafobia (según DSM-IV).
- Fobia social (según DSM-IV).
- Trastorno de ansiedad generalizada (según DSM-IV).
- Trastorno obsesivo-compulsivo (según DSM-IV)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**Acción Farmacológica****Mecanismo de acción**

Novo Humorap contiene como principio activo Escitalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (5-HT). La inhibición de la recaptación de la 5-HT es el único mecanismo de acción probable que explique los efectos farmacológicos y clínicos de Escitalopram.

Escitalopram carece de o tiene una baja afinidad por receptores como 5-HT_{1A}, 5-HT₂, receptores dopaminérgicos D₁ y D₂, alfa-1, alfa-2, betaadrenérgicos, histaminérgicos H₁, colinérgicos muscarínicos, benzodiazepínicos y opioides.

El Escitalopram ha demostrado ser efectivo tanto en el tratamiento de corta duración (8 a 12 semanas) como en el tratamiento a largo plazo (hasta 9 meses) de la fobia social y ansiedad generalizada. El Escitalopram 20 mg/día demostró ser superior a la paroxetina 20 mg/día en el tratamiento de la fobia social en estudios a largo plazo de 24 semanas.

Farmacocinética

Absorción

La absorción es casi completa e independiente de la ingestión de alimentos. La concentración plasmática máxima tras dosis múltiples se alcanza en un tiempo medio de 4 horas. Al igual que para el citalopram, la biodisponibilidad del Escitalopram es de alrededor del 80%.

Distribución

El volumen aparente de distribución tras la administración oral es de 12 a 26 l/kg aproximadamente. La unión del Escitalopram y de sus metabolitos principales a las proteínas plasmáticas es inferior al 80%.

Biotransformación

Escitalopram es metabolizado en el hígado a los metabolitos desmetilado y didesmetilado. Ambos metabolitos son farmacológicamente activos. Por otro lado, el nitrógeno se puede oxidar para formar el metabolito N-óxido.

Tanto la molécula original como los metabolitos se excretan parcialmente como glucurónidos. Tras la administración de dosis múltiples las concentraciones medias de los metabolitos desmetilado y didesmetilado suelen ser 28-31% y < 5% de la concentración de Escitalopram, respectivamente. La biotransformación de Escitalopram al metabolito desmetilado, está mediada principalmente por el CYP2C19, aunque es posible que CYP3A4 y CYP2D6 contribuyan a la misma.

Eliminación

La vida media de eliminación tras dosis múltiples es de 30 horas y el *clearance* plasmático oral, de 0,6 l/min aproximadamente. Los principales metabolitos tienen una vida media significativamente más prolongada.

Se asume que el Escitalopram y sus metabolitos principales se eliminan por vía hepática (metabólica) y vía renal. La mayor parte de la dosis se excreta en forma de metabolitos a través de la orina.

La farmacocinética es lineal. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan en una semana aproximadamente. Las concentraciones medias en estado de equilibrio de 50 nmol/l (intervalo de confianza: 20 a 125 nmol/l) se alcanzan con una dosis diaria de 10 mg.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

Escitalopram se elimina más lentamente en estos pacientes que en los pacientes jóvenes. La exposición sistémica (área bajo la curva - biodisponibilidad) es de alrededor del 50% mayor en personas ancianas respecto a voluntarios jóvenes (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Insuficiencia hepática

El Escitalopram no ha sido estudiado en pacientes con función hepática reducida. La vida media del citalopram racémico fue aproximadamente dos veces mayor (83 versus 37 horas) y la concentración media en estado de equilibrio fue aproximadamente un 60% más alta que en pacientes con función hepática normal. La farmacocinética de los metabolitos no ha sido estudiada en esta población. El citalopram no fue determinado

estereoselectivamente y, por lo tanto, la magnitud del aumento del Escitalopram es desconocida. En consecuencia, estos datos deben ser interpretados con precaución (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Insuficiencia renal

En pacientes con función renal disminuida (*clearance* de creatinina 10-53 ml/min), se ha observado que el citalopram racémico presenta una vida media más larga y un menor incremento de la exposición. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos no han sido estudiadas pero podrían estar elevadas (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Polimorfismo

En los individuos considerados metabolizadores lentos sobre la base de la actividad CYP2C19, la concentración plasmática de Escitalopram puede ascender al doble de la observada en los metabolizadores amplios. No se observaron cambios significativos de la exposición en los metabolizadores pobres con respecto a CYP2D6 (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

No se ha demostrado aún la seguridad del Escitalopram administrado en dosis superiores a 20 mg diarios.

Novo Humorap se administra en dosis única diaria, por la mañana o por la tarde y puede ingerirse con o sin alimentos.

Pacientes adultos

Tratamiento del trastorno depresivo mayor

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente.

Generalmente, el efecto antidepresivo se obtiene entre las 2 y 4 semanas de tratamiento. El tratamiento de los episodios depresivos requiere de tratamiento inicial así como también, de mantenimiento.

Después de la resolución de los síntomas durante el tratamiento inicial, generalmente se requiere un período de tratamiento durante por lo menos 6 meses para consolidar la respuesta.

Tratamiento del trastorno de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis única de 5 mg diarios durante la primera semana, antes de incrementar la dosis a 10 mg diarios.

La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente.

La máxima eficacia en el tratamiento del trastorno de pánico se alcanza al cabo de 3 meses de tratamiento aproximadamente. Es un tratamiento prolongado.

Tratamiento de la fobia social

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente. Se recomienda continuar el tratamiento durante por lo menos 12 semanas para consolidar la respuesta, y controlar regularmente al paciente para evaluar los beneficios del tratamiento.

Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente. Se recomienda continuar

el tratamiento durante por lo menos 12 semanas para consolidar la respuesta, y controlar regularmente al paciente para evaluar los beneficios del tratamiento.

La eficacia de Escitalopram para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada a largo plazo, es decir, durante más de 8 semanas no ha sido evaluada en forma sistemática.

Más allá del período de eficacia establecido en los ensayos clínicos, el médico deberá reevaluar periódicamente a cada paciente en forma individual en caso de considerar la prolongación del tratamiento.

Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día, según la respuesta individual del paciente.

Como el trastorno obsesivo-compulsivo es una enfermedad crónica, los pacientes deben ser tratados durante un período suficiente como para asegurar la ausencia de síntomas. Los beneficios del tratamiento y las dosis deben reevaluarse regularmente.

Posologías Especiales

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad)

La dosis inicial recomendada en pacientes de edad avanzada es de 5 mg/día. La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 10 mg diarios.

No se ha estudiado la eficacia de Escitalopram en el trastorno de ansiedad social en pacientes ancianos.

Niños y adolescentes (< 18 años)

No se recomienda su administración en niños y adolescentes menores de 18 años, pues la seguridad y la eficacia del Escitalopram, no han sido aún investigadas en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se aconseja administrar con precaución en pacientes con función renal severamente disminuida (*clearance* de creatinina < 30 ml/min) (ver "Farmacocinética").

Pacientes con insuficiencia hepática

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las 2 primeras semanas de tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Según la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta 10 mg al día. Se recomienda precaución y cuidado especial de titulación de dosis en pacientes con función hepática gravemente reducida.

Metabolizadores pobres del CYP2C19

En pacientes con antecedentes conocidos de ser metabolizadores pobres con respecto al CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las dos primeras semanas de tratamiento. La dosis puede incrementarse hasta 10 mg diarios, según la respuesta individual del paciente (ver "Farmacocinética").

Duración del Tratamiento

El efecto antidepresivo usualmente se manifiesta después de 2 a 4 semanas de tratamiento. Debe continuarse durante un período de tiempo apropiado, usualmente de hasta 6 meses después de la recuperación. La continuación del tratamiento con Escitalopram queda a criterio del profesional médico tratante.

El máximo de efectividad del Escitalopram, en el tratamiento del trastorno de pánico, se alcanza después de aproximadamente 3 meses de tratamiento.

La discontinuación de la terapia con Escitalopram debe realizarse gradualmente a lo largo de 1 a 2 semanas, con el fin de evitar posibles reacciones de supresión ("ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO").

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al Escitalopram o a alguno de los excipientes de la formulación.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) no selectivos, irreversibles está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con agitación, temblor, hipertermia, etc.

La combinación de Escitalopram con IMAO-A (ej. moclobemida) reversibles o el IMAO no selectivo reversible, linezolid, está contraindicada debido al riesgo de aparición de un síndrome serotoninérgico

Escitalopram está contraindicado en pacientes con prolongación del intervalo QT conocido o síndrome de QT prolongado congénito.

Escitalopram está contraindicado junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT.

Embarazo y lactancia. (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" "INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN")

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con trastorno depresivo mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS (inhibidores de la recaptación de serotonina) o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el trastorno depresivo mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento, la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Se recomienda considerar para el uso de Escitalopram las siguientes advertencias y precauciones relacionadas con el grupo terapéutico de los ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina).

Prolongación del intervalo QT

Se observó que Escitalopram causa una prolongación dosis dependiente del intervalo QT. Los casos de prolongación del intervalo QT y de arritmia ventricular incluyendo *torsade de pointes* se reportaron durante el período poscomercialización, predominantemente en pacientes de sexo femenino, con hipokalemia o con prolongación del intervalo QT pre-existente u otras enfermedades cardiacas.

Se recomienda tener precaución en pacientes con bradicardia significativa; o en pacientes con infarto agudo del miocardio reciente o insuficiencia cardiaca descompensada.

Las alteraciones electrolíticas como hipokalemia e hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con Escitalopram.

Si se tratan pacientes con enfermedad cardiaca estable, se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento.

Si durante un tratamiento con Escitalopram se presentan signos de arritmia cardíaca, el tratamiento debe ser discontinuado y un ECG debe ser realizado.

Niños y adolescentes (menores a 18 años de edad)

Se desaconseja el uso de antidepresivos en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. La conducta suicida y la hostilidad, fueron constatadas con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo.

Tratamiento de pacientes ancianos y pacientes con insuficiencia renal y/o hepática Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN".

Uso Concomitante con Inhibidores de la Monoaminoxidasa

Ver "CONTRAINDICACIONES" e "INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN".

Ansiedad paradójal

Algunos pacientes con trastornos de pánico pueden presentar un aumento de la ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica normalmente desaparece en el plazo de 2 semanas, durante la continuación del tratamiento. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Convulsiones

El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones. Los ISRS no se deben administrar a pacientes con epilepsia inestable y los pacientes con epilepsia controlada deben ser cuidadosamente monitorizados. El tratamiento con ISRS se debe interrumpir si se observa un aumento en la frecuencia de las convulsiones.

Manía

Los ISRS se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. La administración de ISRS se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen una fase maníaca.

Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico, posiblemente debido a la mejoría de los síntomas de depresión. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina y/o de los antidiabéticos orales.

Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de ISRS/IRSN se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por una sensación subjetiva de inquietud molesta y desagradable y por la necesidad de moverse, a menudo acompañadas de dificultad para sentarse o permanecer de pie. Su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes en los que aparece esta sintomatología, el aumento de dosis puede ser perjudicial.

Hiponatremia

Raramente se ha observado hiponatremia, probablemente debida a una inapropiada secreción de la hormona antidiurética, con el uso de los ISRS, la cual generalmente se resuelve al discontinuar el tratamiento. Se recomienda administrar con precaución, especialmente en pacientes de riesgo, tales como ancianos, pacientes cirróticos o en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que ocasionen hiponatremia.

Hemorragia

Se han descrito alteraciones de la hemostasia a nivel cutáneo, como equimosis y púrpura con los ISRS. Se recomienda precaución en pacientes tratados con ISRS, especialmente en aquellos tratados concomitantemente con fármacos que afectan la función plaquetaria (por ej.: antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, aspirina y antiinflamatorios no esteroides (AINE), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con antecedentes de tendencia al sangrado (ver "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").

Terapia electroconvulsiva (TEC)

La experiencia clínica sobre la administración concomitante de ISRS y TEC es limitada, por lo que se recomienda precaución.

Inhibidores Selectivos Reversibles de la MAO-A

La combinación de Escitalopram con inhibidores selectivos de la MAO-A (moclobemida) no está recomendada debido al riesgo de síndrome serotoninérgico (ver "INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").

Síndrome Serotoninérgico

Se recomienda administrar con precaución cuando el Escitalopram se utiliza concomitantemente con otros fármacos con efectos serotoninérgicos tal como el sumatriptan y otros triptanos, tramadol o triptófano.

Se ha reportado síndrome serotoninérgico, en raras ocasiones, en pacientes que utilizan concomitantemente ISRS con medicamentos serotoninérgicos. La aparición de una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclonía e hipertermia podría indicar el desarrollo de este cuadro. De ocurrir, se debe inmediatamente discontinuar el tratamiento con ISRS y el medicamento serotoninérgico e iniciar un tratamiento sintomático.

Hierba de San Juan (también conocida como hipérico, corazoncillo)

La administración concomitante de ISRS y medicamentos fitoterápicos que contengan Hierba de San Juan (*Hipericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver "INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").

Uso en Pacientes con Enfermedades Concomitantes

La experiencia clínica con Escitalopram en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Es por ello, que se recomienda utilizarlo con precaución en pacientes con enfermedades o condiciones que producen alteraciones de la respuesta metabólica o hemodinámica.

Síntomas de discontinuación observados durante la suspensión del tratamiento

Los síntomas de discontinuación al suspender el tratamiento son frecuentes, especialmente si la discontinuación es abrupta. Los eventos adversos observados en los ensayos clínicos durante la discontinuación del tratamiento se presentaron en aproximadamente el 25% de los pacientes tratados con Escitalopram y en el 15% de los pacientes tratados con placebo.

El riesgo de síntomas de discontinuación puede depender de varios factores incluyendo la duración y dosis del tratamiento y el ritmo de la reducción de dosis. Las reacciones más comúnmente reportadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Estos síntomas son generalmente leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en intensidad.

Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento; pero en raras ocasiones se han reportado dichos síntomas en pacientes que olvidaron una dosis de forma inadvertida.

Generalmente estos síntomas son autolimitados y se resuelven dentro de las 2 semanas, aunque en algunos sujetos la duración puede ser prolongada (2-3 meses o más). Por lo tanto, considerar que cuando se discontinúa el tratamiento con Escitalopram, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo a las necesidades de cada paciente (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Abuso y dependencia

Estudios en animales sugieren que la posibilidad de incurrir en abuso es baja. Escitalopram no ha sido sistemáticamente estudiado en humanos por su potencial para el abuso, tolerancia o dependencia física. Los datos preclínicos y clínicos disponibles no indican que Escitalopram cause dependencia. De todos modos, se recomienda administrar con precaución en pacientes con antecedentes de abuso de drogas y realizar un estrecho seguimiento de tales pacientes, observando los posibles signos de mal uso o abuso del fármaco (por ejemplo desarrollo de tolerancia, incremento de la dosis, procurar conseguir el fármaco).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**Interacciones farmacodinámicas*****Combinaciones contraindicadas******IMAO no selectivos irreversibles***

Se reportaron casos de reacciones graves en pacientes que recibían un ISRS en combinación con un inhibidor no selectivo, irreversible de la monoaminooxidasa (IMAO), y en pacientes que discontinuaron recientemente el tratamiento con ISRS e iniciaron tratamiento con estos IMAO (ver sección 4.3). En algunos casos, el paciente desarrolló un síndrome serotoninérgico (ver sección 4.8).

Escitalopram está contraindicado en combinación con IMAO no selectivos, irreversibles. El tratamiento con Escitalopram se puede iniciar 14 días después de discontinuar el tratamiento con un IMAO irreversible. Debe haber transcurrido por lo menos 7 días entre la discontinuación del tratamiento con Escitalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo, irreversible.

Inhibidor selectivo reversible de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de Escitalopram con un inhibidor de la MAO-A, como moclobemida está contraindicada (ver sección 4.3). Si la combinación resulta ser necesaria, debe administrarse a dosis mínimas y bajo estrecho monitoreo clínico (ver sección 4.3).

Inhibidor no selectivo reversible de la MAO (linezolid)

El antibiótico linezolid es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y no debe administrarse a pacientes tratados con Escitalopram. Si la combinación resulta ser necesaria, debe darse a mínimas dosis y bajo estrecho monitoreo clínico (ver sección 4.3).

Inhibidor selectivo irreversible de la MAO-B (selegilina)

En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico. Se co-administraron con seguridad hasta 10 mg/día de selegilina, conjuntamente con citalopram racémico.

Prolongación del intervalo QT

No se realizaron estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de Escitalopram combinado con otros fármacos que prolongan el intervalo de QT. No puede excluirse un efecto aditivo de Escitalopram y estos fármacos. Por lo tanto, está contraindicada la co-administración de Escitalopram con fármacos que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos de Clase IA y III, antipsicóticos (ej. derivados de fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, ciertos agentes antimicrobianos (ej.

sparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina, tratamiento anti-malaria, especialmente halofantina), ciertos antihistamínicos (ej. astemizol, mizolastina).

Pimozida

La co-administración de una única dosis de pimozida 2 mg en pacientes tratados con citalopram racémico 40 mg/día durante 11 días causó aumento del área bajo la curva y el C_{\max} de pimozida, aunque no fue consistente a lo largo de todo el estudio. La co-administración de pimozida y citalopram resultó en un aumento promedio del intervalo QTc de aproximadamente 10 milisegundos. Debido a la interacción observada a bajas dosis de pimozida, la administración concomitante de Escitalopram y pimozida está contraindicada.

Combinaciones que requieren precaución de uso

Medicamentos Serotoninérgicos

La administración conjunta con fármacos serotoninérgicos (p.ej. tramadol, sumatriptán) puede provocar un síndrome serotoninérgico.

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo

Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo, por lo cual se recomienda precaución cuando se administra concomitantemente con otros fármacos capaces de disminuirlo, por ejemplo: antidepresivos (tricíclicos, ISRS), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol.

Litio. Triptófano.

Se ha informado de casos de potenciación de efectos, cuando los ISRS se han administrado con litio o triptófano, por lo que la administración concomitante de ISRS con estos fármacos debe realizarse con precaución.

Hierba de San Juan (hipérico)

La administración concomitante de ISRS con medicamentos fitoterápicos que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas.

Anticoagulantes. Antiagregantes.

La administración concomitante de Escitalopram con anticoagulantes orales puede alterar la acción anticoagulante de estos últimos. En consecuencia, se recomienda controlar cuidadosamente a los pacientes que están recibiendo una terapia anticoagulante cuando se inicia o discontinúa el tratamiento con Escitalopram.

La administración concomitante con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede aumentar la tendencia al sangrado.

Alcohol

Aunque no cabe esperar interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre el Escitalopram y el etanol, al igual que con otros fármacos psicoactivos, no se aconseja la combinación de Escitalopram con alcohol.

Interacciones farmacocinéticas

Influencia de otros productos medicinales en la farmacocinética del Escitalopram

El metabolismo de Escitalopram está mediado principalmente por CYP2C19. También CYP3A4 y CYP2D6 pueden contribuir en menor grado a su metabolismo. El metabolismo de su mayor metabolito, el S-desmetilcitalopram, parece ser parcialmente catalizado por el CYP2D6.

La co-administración de Escitalopram con omeprazol 30 mg una vez al día (un inhibidor CYP2C19) causó un moderado aumento (aproximadamente el 50 %) en las concentraciones plasmáticas de Escitalopram.

La co-administración de Escitalopram con cimetidina 400 mg dos veces al día (un inhibidor enzimático general moderadamente potente) causó un moderado aumento (aproximadamente el 70 %) en las concentraciones plasmáticas de Escitalopram.

Se aconseja precaución al administrar Escitalopram en combinación con cimetidina. El ajuste de la dosis podría estar justificado.

Por lo tanto, se debe tener precaución en el nivel superior del intervalo de dosis de Escitalopram cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de CYP2C19 (por ejemplo: omeprazol, fluoxetina, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) y con cimetidina. Podría ser necesaria una reducción de la dosis de Escitalopram sobre la base de un criterio clínico.

La administración conjunta con ketoconazol (potente inhibidor de CYP3A4) no modificó la farmacocinética del Escitalopram.

Efecto del Escitalopram en la farmacocinética de otros fármacos

El Escitalopram es un inhibidor moderado de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando se administren conjuntamente otros fármacos cuyo metabolismo sea catalizado por esa enzima y que tengan un rango terapéutico estrecho tales como flecainida, propafenona y metoprolol, o algunos fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central que son metabolizados principalmente por la CYP2D6, por ejemplo antidepresivos como desipramina, clomipramina y nortriptilina, o antipsicóticos como risperidona, tioridazina y haloperidol. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación.

La coadministración de Escitalopram con desipramina o metoprolol duplicó las concentraciones plasmáticas de estos dos sustratos de la CYP2D6.

Estudios in vitro han demostrado que Escitalopram puede ocasionar una débil inhibición de CYP2C19. Se recomienda precaución en la utilización concomitante de fármacos que son metabolizados por CYP2C19.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD

Basado en los resultados de los estudios de toxicidad en reproducción (segmento I, II y III), no existe especial preocupación por el uso de citalopram racémico en mujeres fértiles. Citalopram racémico aparece en la leche en pequeñas concentraciones.

Estudios de embriotoxicidad en ratas con una dosis de 56 mg/kg/día, la cual ocasiona toxicidad maternal demostró anomalía ósea en la región de la columna vertebral y costillas. El nivel plasmático maternal resultó 2-3 veces la concentración terapéutica en el hombre. Citalopram racémico no tuvo efectos sobre la fertilidad, el embarazo y el desarrollo posnatal en ratas pero disminuyó el peso de las crías al nacimiento. Citalopram y sus metabolitos alcanzaron concentraciones fetales 10-15 veces el nivel plasmático maternal. La experiencia clínica del uso en mujeres embarazadas y durante la lactancia es limitada.

Citalopram racémico no posee potencial mutagénico ni carcinogénico.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de Escitalopram durante el embarazo.

Se observaron efectos embriotóxicos en estudios de toxicidad reproductiva en ratas pero no se observó ningún aumento en la incidencia de malformaciones. El riesgo en humanos es desconocido. Por lo tanto, **Novo Humorap** no se debe administrar a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario y sólo tras una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo.

El uso de ISRS durante el tercer trimestre del embarazo puede ocasionar efectos tales como trastornos neuro-conductuales en el recién nacido.

Los siguientes efectos se reportaron en neonatos de madres a las que se les administró ISRS hasta el momento del nacimiento: distrés respiratorio, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura corporal, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hiperreflexia. Estos podrían indicar efectos serotoninérgicos como así también síndrome de supresión. La administración de los ISRS no debe ser discontinuada abruptamente si son utilizados durante el embarazo.

Lactancia

Escitalopram puede ser excretado a través de la leche materna. Las mujeres en período de lactancia no deben ser tratadas con Escitalopram, salvo que la lactancia sea discontinuada.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Escitalopram no altera ni la función intelectual ni el rendimiento psicomotor.

No obstante, al igual que con otros fármacos psicoactivos, se recomienda advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que se afecte su capacidad para manejar vehículos u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana del tratamiento y generalmente disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado.

Las reacciones adversas conocidas de los ISRS y también reportadas para Escitalopram ya sea en estudios clínicos controlados con placebo o como eventos espontáneos en la post-comercialización se enumeran a continuación por sistemas de clase de órganos y frecuencia.

Las frecuencias fueron tomadas de estudios clínicos; no están corregidas por placebo.

Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$) o no se conoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sangre y órganos linfáticos

No se conoce: trombocitopenia.

Sistema inmunitario

Raras: reacción anafiláctica.

Sistema endocrino

No se conoce: secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Metabolismo y nutrición

Frecuente: disminución/aumento del apetito, aumento de peso.

Poco frecuente: disminución de peso.

No se conoce: hiponatremia, anorexia.

Psiquiátricas

Frecuente: disminución de la libido, sueño anormal, ansiedad, anorgasmia femenina.

Poco frecuente: bruxismo, agitación, nerviosismo, pánico, estado confusional.

Rara: agresión, despersonalización, alucinaciones.

No se conoce: manía, eventos relacionados al suicidio (ideación o comportamiento suicidas reportados durante el tratamiento con Escitalopram o tempranamente después de la discontinuación).

Sistema nervioso

Frecuente: somnolencia, insomnio, mareos, temblor, parestesias.

Poco frecuente: trastornos del sabor, trastornos del sueño, síncope.

Rara: síndrome serotoninérgico.

No se conoce: discinesia, alteración del movimiento, convulsión, acatisia/inquietud psicomotora.

Organos de los sentidos

Poco frecuente: midriasis, visión anormal, *tinnitus*.

Cardiovasculares

Poco frecuente: taquicardia.

Rara: bradicardia.

No se conoce: prolongación del intervalo QT, Arritmia ventricular, incluyendo *Torsade de pointes*. Hipotensión ortostática.

Respiratorias

Frecuente: bostezos, sinusitis.

Poco frecuente: epistaxis.

Gastrointestinales

Muy frecuente: náuseas

Frecuente: diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad bucal.

Poco frecuente: hemorragia gastrointestinal (incluida hemorragia rectal)

Hepatobiliares

No se conoce: hepatitis, prueba de función hepática anormal.

Piel y tejido subcutáneo

Frecuentes: aumento de la sudoración.

Poco frecuente: urticaria, alopecia, exantema, prurito.

No se conoce: equimosis, angioedema.

Musculoesqueléticas

Frecuentes: artralgias, mialgias.

Aparato genitourinario

Frecuentes: alteraciones de la eyaculación, impotencia sexual.

Poco frecuentes: menorragia, metrorragia.

No se conoce: retención urinaria, priapismo, galactorrea.

Generales

Frecuentes: fatiga, pirexia.

Poco frecuente: edemas.

Estudios epidemiológicos, principalmente realizados en pacientes mayores de 50 años de edad que estaban recibiendo ISRS y antidepresivos tricíclicos mostraron un incremento de fracturas óseas. El mecanismo relacionado con este evento es desconocido.

Prolongación del intervalo QT

Se reportaron casos de prolongación del intervalo de QT y arritmia ventricular incluyendo *torsade de pointes* durante el período post-comercialización, predominantemente en pacientes de sexo femenino con hipokalemia con prolongación del intervalo QT pre-existente u otras enfermedades cardíacas.

SOBREDOSIFICACIÓN**Toxicidad**

Los datos clínicos sobre sobredosis de Escitalopram son limitados y muchos casos involucran sobredosis concomitantes de otros fármacos. En la mayoría de los casos no se han observado síntomas o han sido leves. Raramente se han reportado casos mortales por sobredosis con Escitalopram solo; la mayoría de los casos han implicado sobredosis con medicaciones concomitantes. Se han ingerido dosis entre 400 y 800 mg de Escitalopram solo sin ningún síntoma grave.

Síntomas

En los casos de sobredosis reportados con Escitalopram, los síntomas observados incluyen principalmente los relacionados con el sistema nervioso central (desde mareos, temblor y agitación a casos raros de síndrome serotoninérgico, convulsiones y coma), el sistema gastrointestinal (náuseas/vómitos) y el sistema cardiovascular (hipotensión, taquicardia, prolongación del QT y arritmia) y estados del equilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, hiponatremia).

Tratamiento

No existe un antídoto específico. Establecer y mantener las vías aéreas, asegurar la oxigenación adecuada y la función respiratoria. Se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activado. El lavado gástrico debe realizarse lo antes posible tras la ingesta oral del medicamento. Se recomienda el monitoreo de los signos cardíacos y vitales junto con medidas de apoyo sintomático.

Se recomienda el monitoreo ECG en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva/arritmias, en pacientes que reciben fármacos concomitantes que prolongan el intervalo QT, o en pacientes con metabolismo alterado, ej. insuficiencia hepática.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:

Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115

Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

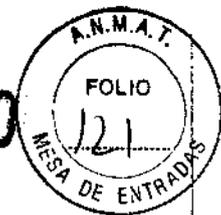
Novo Humorap 10: Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos ranurados, siendo estas tres últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Novo Humorap 20: Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos ranurados, siendo estas tres últimas presentaciones para Uso Hospitalario.



ORIGINAL

0550



Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30°C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, "Novo Humorap" DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.107

Fecha de última revisión:

Prospecto aprobado por la ANMAT Disp. No.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica".

M3